

## IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究に関する研究

研究代表者又は研究分担者 後藤 浩 東京医科大学眼学分野主任教授

研究要旨 IgG4関連眼疾患の診断基準の評価を行いつつ、今後の重症度分類の確立に向けて多施設のデータをもとに眼症状の頻度および視機能障害の頻度を明らかにした。また、眼症状に対する治療の実態を明らかにした。

### A. 研究目的

IgG4関連眼疾患にみられる多彩な眼症状ならびに視力低下などの視機能障害を来す症例の頻度を明らかにする。

施設間で微妙に異なる治療方針の実態を明らかにする。

2015年に報告した眼症状に関する診断基準について再評価する。

された計 378 例の調査結果、涙腺腫大は 86%、外眼筋の腫大は 21%、三叉神経の腫大は 20%、眼瞼皮下の腫瘍は 12%、眼窩内の限局性腫瘍は 11%、眼窩内のびまん性病変は 8%、視神経周囲の病巣は 8%、強膜の腫瘍形成は 1%にみられた。

視機能低下に関わる症状として、ドライアイが 22%、複視が 20%、視力低下が 8%、視野障害が 5%にみられた。

### B. 研究方法

本研究班の癌か分科会の施設を対象として、IgG4関連眼疾患の眼症状をレトロスペクティブに解析し、頻度を明らかにした。視機能障害の種類、頻度についても同様に調査した。

また、各施設で実際に行われている治療についてアンケート調査を行った。現行の診断基準の改訂については専門家の意見を集約し、反映させる試みを行った。

(倫理面への配慮)

該当せず

治療については副腎皮質ステロイドの内服が全体の 81%に、ステロイドの局所注射が 27%に行われていた、また、腫大した涙腺に対する外科的切除（容量減少手術）が 28%に行われていた。

2015年に報告された IgG4 関連眼疾患の診断基準は眼科領域においては広く認知されるようになり、複数の施設から報告のあった validation study の結果も申し分のないものであった。ただし、今後、重症度分類の確立も視野に入れ、本疾患は一定の割合で視機能障害を来す可能性があることを明記すること、鑑別新患として最も重要なのは頻度的にも低悪性度の MALT リンパ腫であるが、他のより悪性度の高いリンパ腫との鑑別が問題となることもあるので、これらを反映させた診断基準の改定が望ましいとの結論に至った。

### C. 研究結果と考按

全国 8 施設で IgG4 関連眼疾患と診断

## E. 結論

IgG4関連眼疾患に見られる多彩な眼症状の実態と視機能障害の実態を明らかにすることができた。これらのデータは、今後必要となる可能性のある眼症状の重症度分類の作成の基礎データになる考えられる。

IgG4関連眼疾患に対する治療の基本はステロイドの内服であることに論は待たないが、眼病変に対する独特な治療戦略、すなわちステロイド薬の局所注射と病巣の切除については明確な適応基準や手技が明らかにされてはいないため、今後はこれらの治療法を含めた本症に対する治療の標準化の確立が必要である。

現行の診断基準については、実臨床においては問題なく運用されていると考えられるが、一部に改定が望ましい標記があり、今後、具体化して行く必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・臼井嘉彦：IgG4関連眼疾患の病因論 眼科62:137-141, 2020
- ・後藤 浩：眼病変 検査・診断 最新IgG4関連疾患(改定第2版) 診断と治療社 52-54, 2019
- ・後藤 浩：IgG4関連眼疾患 あたらしい眼科36:11-15, 2019
- ・上田俊一郎, 後藤 浩：【中途失明の可能性のある疾患Q&A】最近IgG4関連眼疾患という言葉をよく聞きますが、よく知りません。教えてください あたらしい眼科36:266-269, 2019
- ・臼井嘉彦, 後藤 浩：眼科領域におけるIgG4関連疾患研究の過去・現在・未来 消化器病学サイエンス3:50-53, 2019
- ・臼井嘉彦：IgG4関連眼疾患 MB OCULI 73:21-29, 2019
- ・Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Goto H, et al: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease:a multicenter study. Sci Rep. 8:10262, 2018.
- ・後藤 浩：IgG4 関連眼疾患の診断基準と重症度分類. 眼科 60:443-448, 2018
- ・後藤 浩：IgG4 関連眼疾患の診断と治療 日本医事新報 4939:34-38, 2018.
- ・Ueda S, Usui Y, Nagai T, Goto H, et al: Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from benign lymphoproliferative tumors. Jpn J Ophthalmol. 61:354-360, 2017
- 2. 学会発表
- ・Yoshifuji H, Shirakashi M, Kodama Y, Goto H, et al: Associations between organ involvements and gender, allergy and malignancy in 166 patients with IgG4-related disease. European League Against Rheumatism 2019, (June, 12-15) Spain
- ・Nezu N, Shimizu H, Usui Y, Goto H, et al.: Identification of novel micro RNAs for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from IgG4-related ophthalmic disease. 第184回東京医科大学医学会総会(2019年11月16日)東京
- ・臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 坪田欣也, 小川麻里奈, 山川直之, 清水広之, 禰津直也, 馬詰和比古, 後藤 浩：RNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第47回日本臨床免疫学会(2019年10月17-19日)北海道
- ・朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 黒田雅彦, 後藤 浩：RNAseqによるIgG4関連眼疾患と眼窩MALTリンパ腫の鑑別 第39回日本分子腫瘍マーカー研究会(2019年9月25日)京都
- ・後藤 浩：眼疾患分科会報告 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班令和元年度第1回班会議(2019年7月27日)京都
- ・朝蔭正樹：RNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第98回免疫アレルギー研究会(2019年6月18日)東京
  - ・朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩：次世代シーケンサーを用いたRNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第123回日本眼科学会総会(2019年4月21日)東京
    - ・上田俊一郎, 根本 怜, 安積 淳, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 曾我部由香, 高比良雅之, 古田 実, 後藤 浩：多施設研究によるIgG4関連眼疾患の臨床像の検討 第123回日本眼科学会総会(2019年4月21日)東京
      - ・後藤 浩：IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究 眼疾患分科会, 厚生労働科学研究費補助金IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究平成30年度班会議,(2018年12月14日)京都
        - ・根本 怜, 臼井嘉彦, 馬詰和比古, 後藤 浩：IgG4関連眼疾患における病変部位とその頻度, 第72回日本臨床眼科学会,(2018年10月12日), 東京
          - ・朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩：RNAseq によるIgG4 関連眼疾患における遺伝子解析, 第33回日本眼窩疾,(2018年9月8日), 東京

- ・臼井嘉彦：IgG4関連眼疾患の現状と今後の課題 ゲノム・分子生物学的知見, シンポジスト, 第122回日本眼科学会総会, (2018年4月20日), 東京
- ・M Ogawa , Y Usui , N Yamakawa, K Umazume, K Tsubota , R Nemoto , H Goto: Genetic alterations in IgG4-related ophthalmic disease identified using next-generation sequencing. (Poster)The annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology2017, (May 8, 2017), Baltimore, U. S.
- ・小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之, 馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 後藤 浩：次世代シーケンサーによるIgG4関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変質, 第180回東京医科大学医学学会総会, (2017年11月4日), 東京
- ・臼井嘉彦, 上田俊一郎, 坪田欣也, 後藤 浩：IgG4関連眼疾患とMALTリンパ腫における表面抗原の解析とその意義 第45回日本臨床免疫学会 (2017年9月28日-30日) 東京
- ・臼井嘉彦, 山川直之, 小川麻里奈, 坪田欣也, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩：次世代シーケンサーを用いたIgG4 関連眼疾患の遺伝子解析, 第32回日本眼窩疾患シンポジウム, (2017年5月27日) 沖縄

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし